

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, и пути их снижения

Наталья Викторовна Пырикова*, Оксана Николаевна Антропова,
Ирина Владимировна Осипова

Алтайский государственный медицинский университет
Россия, 656038, Алтайский край, Барнаул, просп. Ленина, 40

Важнейшим вопросом современной фармакотерапии является не только эффективность, но и безопасность лекарственных средств. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – один из основных методов терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний. Однако назначение этой группы препаратов требует учета потенциальных рисков развития осложнений, в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). Целью обзора явилась оценка нежелательных реакций со стороны органов кровообращения при приеме НПВП и подходов к их снижению. В статье представлены данные о взаимном потенциальном влиянии заболеваний ССС и опорно-двигательного аппарата, приведены результаты крупномасштабных исследований российских и зарубежных авторов и мета-анализов действия НПВП на профиль артериального давления, развитие инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. Рассмотрены возможные патогенетические механизмы побочных эффектов НПВП, продемонстрированы сложности ведения коморбидных больных, показано, что проведение симптоматической терапии болевого и воспалительного синдрома должно выполняться с учетом персонализированного подхода к пациенту и рационального выбора лекарственных средств.

Перед назначением НПВП необходим учет всех кардиоваскулярных факторов риска с определением суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений. У больных с очень высоким кардиоваскулярным риском следует избегать применения любых НПВП, при высоком и умеренном риске возможно использование НПВП с наиболее благоприятным профилем кардиобезопасности. Если пациент относится к категории низкого суммарного коронарного риска, врач может выбрать любой НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, нежелательные реакции.

Для цитирования: Пырикова Н.В., Антропова О.Н., Осипова И.В. Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и пути их снижения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):750-758. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-750-758

Adverse Reactions of the Cardiovascular System when Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Ways to Reduce Them

Natalia V. Pyrikova*, Oxana N. Antropova, Irina V. Osipova
Altai State Medical University
Lenina prosp. 40, Barnaul, 656038 Russia

The most important issue of modern pharmacotherapy is not only efficacy, but also the safety of medicines. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is one of the main methods of treating acute and chronic pain in a wide range of diseases and pathological conditions. However, the prescription of this group of drugs requires consideration of the potential risks of complications, including from the side of the cardiovascular system. The purpose of the review was to assess the adverse reactions of the cardiovascular system when taking NSAIDs and approaches to their reduction. The article presents data on the mutual potential impact of cardiovascular diseases and musculoskeletal system, presents the results of large-scale studies of Russian and foreign authors and meta-analyzes of the NSAIDs effect on blood pressure profile, development of myocardial infarction, stroke and heart failure. The possible pathogenetic mechanisms of the side effects of NSAIDs are reviewed; the complexity of managing comorbid patients is demonstrated; it is shown that symptomatic treatment of pain and inflammatory syndrome should be carried out considering a personalized approach to the patient and rational choice of drugs.

Before the NSAIDs prescription, it is necessary to consider all cardiovascular risk factors with the determination of the total risk of cardiovascular complications. In patients with a very high cardiovascular risk, the use of any NSAIDs should be avoided; with high and moderate risk, the use of NSAIDs with the most favorable cardiovascular safety profile is possible. If the patient belongs to the category of low total coronary risk, the doctor can choose any NSAIDs.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular diseases, comorbidity, adverse reactions.

For citation: Pyrikova N.V., Antropova O.N., Osipova I.V. Adverse Reactions of the Cardiovascular System when Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Ways to Reduce Them. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):750-758. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-750-758

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): allinatali@mail.ru

Received / Поступила: 23.05.2019

Accepted / Принята в печать: 21.06.2019

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из самых широко используемых лекарств в мире и часто принимаются в течение длительного времени пациентами с остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Основным фактором, ограничивающим использование НПВП, можно назвать нежелательные явления (НЯ), в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). В представленном обзоре рассмотрены аспекты лечения НПВП с акцентом на оценку кардиоваскулярной безопасности и приведены подходы к ведению больных, включая снижение негативного влияния на ССС.

Коморбидность

В настоящее время получено достаточное количество исследований, доказывающих, что при системных воспалительных ревматических заболеваниях риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта на 50% выше, чем в общей популяции [1]. По данным зарубежных авторов в среднем за 2013-2015 гг. 54,4 млн (22,7%) взрослых имели установленный диагноз «артрит», при этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) и ожирение имели место, соответственно, у 49,3%, 47,1% и 30,6% данной категории больных [2]. Одно из крупных исследований COMORA, изучавшее сопутствующую патологию у пациентов с РА, показало, что около 6,0% (95% доверительный интервал [ДИ] 5,3%-6,8%) из них имели инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт [3]. На российской популяции данные получены в ходе исследования КОРОНА-2: опрошены 21185 лиц, нуждающихся в активной анальгетической терапии, в основном, это были пациенты с неспецифической болью в спине и ОА. По результатам 37,7% из них страдали артериальной гипертензией (АГ), 17,8% – ишемической болезнью сердца (ИБС), 8,1% – СД 2-го типа, а 7,8% имели в анамнезе ИМ или ишемический инсульт [4].

Данная ситуация связана, в том числе, с наличием общих факторов риска (ФР) для ССЗ и ревматических

заболеваний. В исследовании COMORA пациенты с РА имели довольно высокую частоту кардиоваскулярных ФР: АГ (40%), гиперхолестеринемию (32%), курение (20%), диабет (18); суммарный риск по Фрамингемской шкале >20% установлен у 43% обследованных [3]. Доказана ассоциация метаболического синдрома и подагры (риск подагрического артрита увеличивается на 50-80%), основным патогенетическим звеном является тот факт, что висцеральный жир приводит к снижению экскреции мочевой кислоты почками [1]. Недавние исследования позволили установить связь ССЗ и ОА, сформирована концепция так называемого «метаболического ОА», согласно которой адипокины, выделяемые висцеральным жиром и хондроцитами, приводят к мета-воспалению и могут играть ключевую роль в развитии коморбидной патологии. Сочетанная патология в виде метаболического синдрома увеличивает риск развития ОА в 2-9 раз [5].

Большую проблему представляет тактика ведения таких больных, поскольку «первой линией» в лечении суставного синдрома при ОА и подагрическом артрите являются НПВП, которые при их очень близкой терапевтической эффективности могут вызывать различные побочные эффекты со стороны ССС [6]. При этом исходное поражение кардиоваскулярной системы, без сомнения – основной ФР класс-специфических НЯ, вызванных НПВП [7].

Механизмы действия НПВП

Общепринятой считается классификация НПВП по механизму действия (табл. 1).

Необходимо отметить, что исследования избирательности действия НПВП продолжаются. Установлен механизм действия «простого» анальгетика парацетамола, точкой приложения которого оказалась еще одна изоформа циклооксигеназы-3 (ЦОГ-3), преимущественно локализирующаяся в клетках коры головного мозга [8].

Почечная регуляция артериального давления (АД) во многом определяется активностью ЦОГ-2. Поэтому любые НПВП (селективные [с-НПВП] и неселективные

Table 1. Classification of NSAIDs by the mechanism of action
Таблица 1. Классификация НПВП по механизму действия

Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-3
АСК в низких дозах (0,1-0,2 г/сут)	АСК в высоких дозах ($\geq 1,0-3,0$ г/сут), фенилбутазон, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, нифлумовая кислота, пироксикам, лорноксикам, диклофенак, ацеклофенак, индометацин и др.	Мелоксикам, нимесулид, целекоксиб*, эторикоксиб*	Ацетаминофен, метамизол натрия
*Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2			
NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs			
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ЦОГ – циклооксигеназа, АСК – ацетилсалициловая кислота			

[н-НПВП] способны оказывать прогипертензивное действие [1]. Как известно, блокада ЦОГ-2 приводит к снижению синтеза простагландина E_2 (PGE_2) и простациклина. Простациклин (PGI_2) оказывает прямое вазодилатирующее действие, а PGE_2 влияет на активность ренин-ангиотен-альдестероновой системы (РААС), снижая вазоконстрикцию и реабсорбцию ионов натрия, вызванную ангиотензином II. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП. Во-первых, это снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; во-вторых – сужение сосудов за счет подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (PGE_2 и PGI_2) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; в-третьих – снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1. Кроме того, значение имеет токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия) [9].

До недавнего времени ЦОГ-2 считали индуцибельным ферментом, который в норме отсутствует и появляется лишь в ответ на воспаление. Но работы последних лет свидетельствуют о том, что в организме в незначительном количестве присутствует и конституциональная ЦОГ-2, которая играет важную роль в развитии и функционировании головного мозга, тимуса, почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поэтому ингибирование конституциональной ЦОГ-2, наблюдаемое при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 (например, коксибов), может сопровождаться развитием ряда серьезных НЯ со стороны ССС и почек [10].

Протромботические эффекты НПВП имеют четкое теоретическое обоснование. PGI_2 – преобладающий продукт деятельности циклооксигеназы эндотелия – ингибирует агрегацию тромбоцитов и опосредует вазодилатацию. Основным «поставщиком» простациклина является именно ЦОГ-2. Сердечно-сосудистые эффекты простациклина противоположны действию тромбоксана A_2 , главного продукта тромбоцитарной ЦОГ-1, который индуцирует их агрегацию, а также вазоконстрикцию. Применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 ведет к ингибированию синтеза простациклина при сохраненном или увеличенном синтезе тромбоксана A_2 [11]. Кроме этого, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) может возрастать из-за прогипертензивного действия НПВП и вследствие их негативного влияния на профилактический эффект низких доз аспирина. По данным экспериментальных исследований некоторые НПВП (ibu-

профен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином в связывании с активным центром ЦОГ-1 и отменять его антиагрегантный эффект. Однако взаимодействия кетопрофена, целекоксиба и мелоксикама с аспирином не отмечено [6].

Ухудшение течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне приема НПВП в основном связано с негативным влиянием на функцию почек, что приводит к задержке воды и натрия, повышению тонуса периферических сосудов и нарастанию постнагрузки [6].

Помимо ряда физиологических функций, ЦОГ-2 играет важную роль в развитии и поддержании воспаления, боли и лихорадки. Избыточное образование PGE_2 , наблюдаемое при воспалении, сопровождается целым рядом патологических реакций. Например, такие признаки воспаления, как отек и покраснение, обусловлены локальной вазодилатацией и увеличением проницаемости сосудов при взаимодействии PGE_2 с EP_2 - и EP_4 -рецепторами; наряду с этим воздействие данного ПГ на периферические чувствительные нейроны приводит к возникновению гипералгезии. Как известно, PGE_2 синтезируется из простагландина H_2 (PGH_2) при помощи микросомальной PGE_2 -синтазы 1 (м- PGE_2 С 1), цитозольной PGE_2 -синтазы (ц- PGE_2 С) и микросомальной PGE_2 синтазы 2 (м- PGE_2 С 2). Установлено, что ц- PGE_2 С работает согласованно с ЦОГ-1, и под воздействием данного фермента (но не под воздействием ЦОГ-2) превращает PGH_2 в PGE_2 , т. е. данная синтаза регулирует выработку PGE_2 в норме. Напротив, м- PGE_2 С 1 является индуцибельной, работает согласованно с ЦОГ-2 (но не с ЦОГ-1) и преобразует PGH_2 в PGE_2 при наличии воспаления. Таким образом, именно м- PGE_2 С 1 является одним из ключевых ферментов, регулирующих синтез такого значимого медиатора воспаления, как PGE_2 . Установлено, что активность м- PGE_2 С 1 возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-1b и фактора некроза опухоли альфа), в то же время исследования последних лет свидетельствуют о том, что представители группы оксикамов (например, мелоксикам) способны ингибировать м- PGE_2 С 1, и за счет этого уменьшать выработку PGE_2 при воспалении. Полученные данные говорят о наличии как минимум двух механизмов действия у оксикамов: первый механизм, характерный и для других НПВП, заключается в воздействии на ЦОГ, а второй – связан с ингибированием м- PGE_2 С 1, приводящим к предупреждению избыточного образования PGE_2 . Возможно, именно наличие двух механизмов действия у оксикамов объясняет их благоприятный профиль безопасности при сохранении высокой противовоспалительной эффективности [12].

Нужно отметить, что, несмотря на все вышесказанное, исследования в области механизма действия и побочных эффектов НПВП активно продолжаются. Известно, что воспалительные состояния повышают риск ССЗ. Ряд авторов считают, что воспаление, но не НПВП, нарушает баланс вазодилататорных и вазоконстрикторных компонентов РААС в сердце. В эксперименте они исследовали влияние как воспаления, так и НПВП (рофекоксиб, целекоксиб и мелоксикам) на физиологически активные метаболиты цитохрома P450 арахидоновой кислоты (ArA) у крыс с адьювантным артритом. Воспаление в виде адьювантного артрита вызывало значительный тканезависимый дисбаланс метаболитов ArA, повышая соотношение кардиотоксической 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты по отношению к кардиопротективным эпоксиэйкозатриеновым кислотам в сердце и уменьшая соотношение в почке. Ученые пришли к выводу, что кардиоренальная токсичность НПВП с известными тяжелыми побочными сердечно-сосудистыми эффектами может быть связана с измененным метаболизмом ArA, опосредованным цитохромом P450. Профиль метаболизма ArA может быть маркером безопасности и токсичности НПВП [13]. Далее этой же группой авторов показано, что воспаление вызывало значительный дисбаланс сердечного и почечного ангиотензинпревращающего фермента, его биологически активных ангиотензиновых пептидов (AngII и Ang1-7) и белков-мишеней, участвующих в связывании пептид-рецептор (AngII типа 1 и типа 2, и рецептора Ang1-7, Mas) при развитии сердечно-почечной токсичности. Воспаление оказывает свое сердечно-почечное воздействие, вызывая дисбаланс в РААС, а НПВП, благодаря своему противовоспалительному эффекту, восстанавливают этот дисбаланс. Таким образом, механизмы, отличные от дисбалансов в РААС, могут быть вовлечены в развитие побочных эффектов НПВП [14].

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП

Применение НПВП у пациентов с АГ может приводить к серьезным последствиям, поскольку эти препараты способны оказывать прогипертензивное действие и существенно снижать эффективность антигипертензивной терапии (табл. 2) [15,16]. Следует учесть, что негативное влияние НПВП на АД может проявиться очень быстро и привести к дестабилизации АГ уже в первые дни приема этих препаратов. Это представляет серьезную угрозу, поскольку так называемые безрецептурные НПВП, такие как ибупрофен, повсеместно используются для кратковременного лечения боли, причем, зачастую совершенно бесконтрольно [17,18]. Однако, согласно проекту ПРИНЦИП,

назначение НПВП пациентам с учетом кардиоваскулярного риска и риска осложнений со стороны ЖКТ, позволяет минимизировать негативные эффекты этой группы препаратов. Не было отмечено развития серьезных НР или эпизодов отмены терапии из-за лекарственных осложнений, за исключением диспепсии, появление которой было отмечено у 15,6% больных, принимавших диклофенак [19].

В настоящее время тромбоземболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением НПВП, характерным как для н-НПВП, так и для с-НПВП (табл. 2) [6,20-24]. Согласно многолетней статистике регулярный бесконтрольный прием НПВП приводит к развитию ИМ или ишемический инсульта у 1-2 из 100 больных, получающих эти препараты в течение года [25]. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, действие которых ограничивается очагом воспаления, разрабатывались с целью решения проблемы негативного влияния НПВП на ЖКТ. Однако крупномасштабные рандомизированные исследования с-НПВП зафиксировали развитие кардиоваскулярных осложнений при приеме этих препаратов. Впервые повышение ССО на фоне приема ингибиторов ЦОГ-2 было отмечено в исследовании VIGOR. В то время как частота гастроэнтерологических осложнений на фоне рофекоксиба статистически достоверно снижалась более чем на 50%, в группе принимавших его больных отмечался четырехкратный рост частоты развития ИМ в сравнении с группой напроксена [26].

Применение ряда НПВП, прежде всего, высокоселективных, сопровождается увеличением риска развития инсульта [27], причем, последние данные показали, что увеличивается риск не только ишемического, но и геморрагического инсульта [28].

Регулярный прием НПВП ассоциируется с повышением риска декомпенсации ХСН у пациентов с исходной патологией ССС [6]. Риск госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности примерно удваивается как для коксибов, так и для ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и всех «обычных» НПВП (табл. 2) [20,29-31].

Еще одним важным побочным эффектом НПВП, который развивается опосредованно, является нарушение ритма, в частности, фибрилляция предсердий [32]. Хроническое воспаление является известным ФР развития фиброза миокарда, а воспалительное ремоделирование может быть причиной большого числа случаев фибрилляции предсердий у пациентов. С другой стороны, гастроэзофагеальный рефлюкс нередко развивается при применении НПВП, и в свою очередь может спровоцировать нарушения ритма [33,34]. Данная проблема изучена недостаточно широко, что в перспективе требует проведения крупных многоцентровых исследований.

Table 2. NSAID-related adverse events from the cardiovascular system

Таблица 2. Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП

Год	Авторы, исследование	Дизайн исследования	Результаты
Артериальная гипертензия			
2016	Nissen S.E. et al., PRECISION [15]	24081 больной ОА и РА с высоким риском кардиоваскулярных осложнений; целекоксиб против напроксена и против ибупрофена, 18 мес	Госпитализация из-за повышения АД 0,3% против 0,4% и против 0,5% ($p < 0,05$ для ибупрофена)
2017	Ruschitzka F. et al., PRECISION-ABPM [16]	444 больных ОА и РА с высоким риском кардиоваскулярных осложнений; целекоксиб против напроксена и против ибупрофена, 4 мес	Развитие АГ у лиц, ранее не имевших повышения АД 10,3% против 19,0% и против 23,2% ($p < 0,05$ для ибупрофена)
2017	Каратеев А.Е. и др., проект ПРИНЦИП [19]	439 больных с выраженной скелетно-мышечной болью, которым назначались НПВП с использованием алгоритма [7]. Период наблюдения – 28 дней	Частота повышения АД: ацеклофенак 0,2%, диклофенак 0,9%, ибупрофен 0,9%, нимесулид 1,6%, напроксен 1,4%, целекоксиб 0,9%. Частота развития периферических отеков: диклофенак 0,2%, нимесулид 0,45%, напроксен 0,45%, целекоксиб 0,2%
Сердечно-сосудистые осложнения			
2013	Bhala N. et al. [20]	Мета-анализ 280 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо ($n=124513$), и 474 РКИ, в которых НПВП сопоставляли между собой ($n=229296$)	ССО встречались чаще примерно на треть на фоне коксиба (ОР 1,37, 95%ДИ 1,14-1,66; $p=0,0009$) или диклофенака (ОР 1,41, 95%ДИ 1,12-1,78; $p=0,0036$). Ибупрофен увеличивал риск ИМ (ОР 2,22, 95%ДИ 1,10-4,48; $p=0,0253$)
2013	Varas-Lorenzo C. et al. [21]	Систематический обзор и мета-анализ 42 обсервационных исследований	Этодолак и эторикоксиб в наибольшей степени повышали риск ИМ (ОР 1,55, 95% ДИ 1,16-2,06; $p=0,0356$ и ОР 1,97, 95% ДИ 1,35-2,89; $p=0,0242$ соответственно)
2016	Gunter B.R. et al. [22]	Мета-анализ 26 исследований, в которых сравнивался риск развития кардиоваскулярных катастроф при использовании коксибов, неселективных НПВП и плацебо	Частота ИМ увеличивалась на фоне рофекоксиба (все НПВП [ОШ 1,811, 95%ДИ 1,379-2,378; $p < 0,001$], плацебо [ОШ 1,655; 95%ДИ 1,029-2,661; $p=0,038$], н-НПВП [ОШ 2,155, 95%ДИ 1,146-4,053; $p=0,017$] и коксибы [ОШ 1,800, 95%ДИ 1,217-2,662; $p=0,003$]). На фоне целекоксиба и напроксена в сравнении с коксибами ОШ 0,583, 95%ДИ 0,396-0,857; $p=0,006$ и ОШ 0,609, 95%ДИ 0,375-0,989; $p=0,045$, соответственно
2017	Bally M. et al. [23]	Канадская и ряд европейских медицинских баз данных (всего 446763 пациента, 61460 случаев ИМ), проанализировали связь между приемом НПВП и развитием ИМ	Прием всех НПВП повышал риск ИМ. ОШ для целекоксиба 1,24, 95% ДИ 0,91-1,82, ибупрофена – 1,48, 95%ДИ 1,00-2,26, диклофенака – 1,50, 95%ДИ 1,06-2,04, напроксена – 1,53, 95% ДИ 1,07-2,33, рофекоксиба – 1,58, 95%ДИ 1,07-2,17
2018	Dong Y.H. et al. [24]	Влияние коксибов и неселективных НПВП на развитие кардиоваскулярных катастроф у пациентов с АГ. Национальная медицинская база данных Тайваня, 55629 потребителях НПВП, имевших зафиксированное повышение АД	ОР кардиоваскулярных осложнений составило для коксибов в сравнении с диклофенаком 1,17, 95%ДИ 0,61-2,25, с ибупрофеном 1,36, 95%ДИ 0,58-3,18, с напроксеном 0,75, 95%ДИ 0,23-2,44

Continuation of table 2 see on the next page / Продолжение табл. 2 см. на следующей странице

Нежелательные реакции со стороны ССС на фоне приема НПВП могут возникнуть в среднем через 2-4 нед, что необходимо учитывать при динамическом клиническом наблюдении за больным и назначении контроля лабораторных параметров [19,30].

Пути снижения нежелательных реакций при приеме НПВП

Следует подчеркнуть, что все современные рекомендации по использованию НПВП основаны на едином принципе: комплексной оценке риска осложнений, прежде всего, со стороны ЖКТ и ССС. Это достигается

Table 2 continuation (start see on the previous page). NSAID-related adverse events from the cardiovascular system
Таблица 2, продолжение (начало см. на предыдущей странице). Нежелательные явления со стороны
сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП

Год	Авторы, исследование	Дизайн исследования	Результаты
Инсульт			
2011	Varas-Lorenzo C. et al. [27]	Систематический обзор и мета-анализ обсервационных исследований	Увеличение риска инсульта на фоне лечения рофекоксибом (ОР 1,64, 95%ДИ 1,15-2,33) и диклофенаком (ОР 1,27, 95% ДИ 1,08–1,48)
2018	Islam M.M. et al. [28]	Анализ публикаций в PubMed, EMBASE, Scopus и Web of Science в период с 1 января 1990 г. по 30 июля 2017 г., в которых сообщалось о связи между использованием НПВП и геморрагическим инсультом	Общий ОР геморрагического инсульта составил 1,332, 95% ДИ 1,105-1,605; p=0,003. Значительный риск для мелоксикама, диклофенака и индометацина (ОР 1,48, 95%ДИ 1,149-1,912; p=0,001, ОР 1,39, 95%ДИ 1,107-1,751; p=0,005 и ОР 1,336, 95%ДИ 1,088-1,706; p=0,002 соответственно)
Сердечная недостаточность			
2013	Bhala N. et al. [20]	Мета-анализ 280 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо (n=124513), и 474 РКИ, в которых НПВП сопоставляли между собой (n=229296)	Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и высокие дозы «традиционных» НПВП (диклофенак, ибупрофен и напроксен) в 1,9-2,5 раза по сравнению с плацебо повышали вероятность госпитализации
2016	Arfè A. et al. [30]	Исследование случай-контроль. Пять баз данных о здоровье населения из четырех европейских стран (Нидерландов, Италии, Германии и Великобритании). В целом, было выявлено 92163 госпитализации по поводу сердечной недостаточности, которые были сопоставлены с 8246403 контрольными пациентами	Текущее использование любого НПВП связано с 19% увеличением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Риск госпитализации увеличился для семи традиционных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух ингибиторов ЦОГ-2 (эторикокиб и рофекоксиб). ОШ варьировалось от 1,16, 95%ДИ 1,07-1,27; p<0,001 для напроксена до 1,83, 95%ДИ 1,66-2,02; p<0,0001 для кеторолака
2019	Huang S.P. et al. [31]	Национальная база данных медицинского страхования на Тайване. В общей сложности 5615 пациентов с первичной госпитализацией по поводу сердечной недостаточности в период с 2005 по 2013 гг.	Госпитализация из-за сердечной недостаточности ОШ 1,58, 95%ДИ 1,40-1,79. Повышенные риски были сопоставимы между традиционными НПВП (ОШ 1,53, 95%ДИ 1,35-1,74) и ингибиторами ЦОГ-2 (ОШ 1,74, 95%ДИ 1,25-2,44)
NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОА – остеоартроз, РА – ревматоидный артрит, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ИМ – инфаркт миокарда, ЦОГ – циклооксигеназа, ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал			

выявлением ФР и определением вероятности развития тех или иных НЯ [7,35].

Известно, что РА увеличивает сердечно-сосудистый риск (ССР) независимо от традиционных ФР ССЗ, относительный риск (ОР) для мужчин и женщин составляет 1,4 и 1,5, соответственно. Накапливаются доказательства того, что другие аутоиммунные заболевания, такие, как болезнь Бехтерева или ранний дебют тяжелого псориаза также увеличивают ССР, ОР сопоставим с ОР для РА [36]. Поэтому у больных с РА высокой активности (длительность более 10 лет, наличие ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллин-ированному пептиду, внесуставных проявлений заболевания) показатель ССР по шкале SCORE следует умножить на коэффициент 1,5. Шкалы риска, осно-

ванные на учете традиционных ФР, даже при введении поправочного коэффициента не всегда позволяют объективно оценить кардиоваскулярный риск у больных с РА. В связи с этим у пациентов, имеющих 2 и более традиционных ФР и высокую активность РА, принимающих НПВП, глюкокортикоиды и лефлюномид необходимо проводить углубленное обследование для выявления субклинических признаков поражения ССС: жесткость сосудистой стенки, эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, суточное мониторирование, электрокардиограмма, нагрузочные пробы, мультиспиральная компьютерная томография сердца и сосудов, коронароангиография, магнитная резонансная томография сердца, исследование уровня биомаркера ХСН – NT-proBNP, натри-

йуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида. Вопросы дальнейшего ведения пациентов с высоким или очень высоким ССР, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, должны быть согласованы с кардиологом [1,37].

Повышение эффективности и безопасности НПВП, незаменимого класса лекарственных средств, используемых для лечения острой и хронической боли, является важной и актуальной задачей. Для ее решения российскими экспертами в 2015 г. был представлен алгоритм выбора НПВП, основанный на оценке ФР лекарственных осложнений и назначении препаратов с наименьшим негативным влиянием на ЖКТ и ССС [6]. Необходимо подчеркнуть, что для определения категории суммарного ССР на сегодняшний день нужно руководствоваться Российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [37].

Имеются три основных сценария применения НПВП с учетом названных рекомендаций:

1. Низкая вероятность развития осложнений – можно использовать любые НПВП;

2. Умеренная и высокая вероятность развития осложнений – показано использование наиболее безопасных НПВП: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (< 1200 мг/сут);

3. Очень высокий кардиоваскулярный риск – противопоказание для использования любых НПВП. В этой ситуации обезболивающая терапия должна основываться на применении альтернативных анальгетиков, таких как комбинация парацетамола и опиоидов, локальное применение НПВП и глюкокортикоидов (последних – в виде внутри- и околосуставных инъекций) [6].

Для проверки эффективности данного алгоритма был осуществлен проект ПРИНЦИП. Участниками исследования были использованы 8 разных НПВП: ацеклофенак 200 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут, ибупрофен 1200-1800 мг/сут, кетопрофен 150-200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут и целекоксиб 200-400 мг/сут. Наиболее часто назначался целекоксиб – 57,4% больных, что было связано с наличием большого числа пациентов, имеющих ФР лекарственных осложнений. Был сделан вывод, что использование данного алгоритма выбора НПВП позволяет проводить эффективную и относительно безопасную терапию этими препаратами в реальной клинической практике [19].

Необходимо иметь в виду вероятность уменьшения гипотензивного эффекта бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина при одновременном приеме с НПВП. Антагонисты кальция метаболически нейтральны, эффективны при синдроме Рейно, не

взаимодействуют с НПВП [38,39]. Также следует избегать назначения тиазидовых диуретиков. При каждом обращении пациента к ревматологу рекомендуется проводить контроль АД, но не реже 1 раза в 6 мес. При назначении терапии НПВП и/или глюкокортикоидами необходим ежемесячный контроль АД в течение первых 6 мес, по возможности, следует минимизировать дозу и длительность приема глюкокортикоидов. При наличии АГ у больных РА необходим ежемесячный контроль АД до достижения целевых значений [37].

Отдельную категорию представляют пациенты, которые принимают низкие дозы аспирина, поскольку комбинация НПВП и низких доз аспирина резко повышает риск кровотечений [40,41]. При низком и умеренном кардиоваскулярном риске с целью первичной профилактики аспирина не показан, если же больному требуется прием низких доз аспирина в связи с перенесенным ИМ или инсультом, то использование НПВП в этой ситуации противопоказано из-за очень высокого кардиоваскулярного риска. Следует помнить, что НПВП могут вступать с аспирином в негативное взаимодействие, что определяется их сродством к единой фармакологической «мишени» – ЦОГ-1 тромбоцитов. Эта проблема четко обозначена для ряда н-НПВП (прежде всего, ибупрофена), но не для с-НПВП: поскольку в терапевтических дозах они не блокируют ЦОГ-1, у них не может быть конкурентного антагонизма с низкими дозами аспирина. Исходя из этого, ряд экспертов считает, что в случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме низких доз аспирина, наиболее целесообразно использовать коксибы [6].

Несомненно, эффективность НПВП является дозозависимой, в частности, зависимость действия целекоксиба, диклофенака и напроксена от дозы была подтверждена результатами мета-анализа 74 рандомизированных клинических исследования (РКИ; n=58556), в которых изучалась эффективность НПВП при ОА коленного и тазобедренного суставов [42]. Однако при увеличении дозы НПВП усиливается и их негативное влияние на ССС [1]. Быстрое подавление сильной боли с помощью адекватной дозы эффективного и достаточно безопасного препарата с последующим ступенчатым переходом на его поддерживающую дозу на фоне регулярного контроля АД и коррекции антигипертензивной терапии позволит избежать серьезных осложнений, связанных с АГ, в том числе – существенно снизить опасность развития угрожающих кардиоваскулярных нарушений [18].

Заключение

Следует отметить, что начало XXI века в мире характеризуется положительными тенденциями по уве-

личению продолжительности жизни людей. В связи с этим ожидается увеличение доли лиц пожилого возраста в структуре населения, что приведет к более широкой распространенности коморбидной патологии, в первую очередь, ССЗ и болезней опорно-двигательного аппарата. Это определяет проблемы лечения таких больных и требует мультидисциплинарного подхода к тактике ведения пациентов с сочетанной терапевтической патологией. Основной метод профилактики НР со стороны ССЗ – это учет всех сердечно-сосудистых ФР, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности. Не следует назна-

чать низкие дозы аспирина или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики ССО, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имеющим для этого определенных показаний. Назначение НПВП должно быть персонализированным и определяться индивидуальным сердечно-сосудистым риском пациента и клинической ситуацией.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G. Clinical recommendations "Comorbid pathology in clinical practice". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И. Г. и др. Клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике». Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Barbour K.E., Helmick C.G., Boring M., Brady T.J. Vital Signs: Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation - United States, 2013-2015. *MMWR*. 2017;66:9. DOI:10.15585/mmwr.mm6609e1.
- Dougados M., Soubrier M., Antunez A., et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204223.
- Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600-6 (In Russ.) [Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-Практическая Ревматология. 2014;52(6):600-6]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-600-606.
- Sellam J., Verenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013;80(6):568-73. DOI:10.15789/1563-0625-2016-4-317-330.
- Karateev A.E., Nasonov E.L., Jahno N.N. Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology*. 2015;(1):4-23 (In Russ.) [Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная Ревматология. 2015;(1):4-23]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- Scarpignato C., Lanas A., Blandizzi C., et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis - an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015;13:55. DOI:10.1186/s12916-015-0285-8.
- Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofev A.B. Rational use of NSAIDs - the balance of efficacy and safety (literature review). *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;6:687-96 (In Russ.) [Журавлева М.В., Кукус В.Г., Прокофьев А.Б., и др. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований. 2016;6:687-96].
- Mitchell J.A., Kirkby N.S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1038-50. DOI:10.1111/bph.14167.
- Kirkby N.S., Chanb M.V., Zaisdet A.K., et al. Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: role of NF-κB and NFAT transcriptional pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(2):434-9. DOI:10.1073/pnas.1517642113.
- Atchison J.W., Herndon C.M., Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(9 Suppl A):S3-19.
- Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23:1-16. DOI:10.1007/s10787-014-0225-9.
- Aghazadeh-Habashi A., Asghar W., Jamali F. Drug-Disease Interaction: Effect of Inflammation and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Cytochrome P450 Metabolites of Arachidonic Acid. *J Pharm Sci*. 2018;107(2):756-63. DOI:10.1016/j.xphs.2017.09.020.
- Asghar W., Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. Cardiovascular effect of inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renin-angiotensin system in experimental arthritis. *Inflammopharmacology* 2017. DOI:10.1007/s10787-017-0344-1.
- Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29. DOI:10.1056/NEJMoa1611593.
- Ruschitzka F., Borer J.S., Krum H., et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3282-92. DOI:10.1093/eurheartj/ehx508.
- Lovell A.R., Ernst M.E. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(5):39. DOI:10.1007/s11906-017-0736-z.
- Karateev A.E. Destabilization of arterial hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: significance of the problem. *Modern Rheumatology*. 2018;12(2):64-72 (In Russ.) [Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная Ревматология. 2018;12(2):64-72]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-64-72.
- Karateev A.E., Lila A.M., Churjukanov M.V. Evaluation of the effectiveness of the algorithm for the appointment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), based on the analysis of risk factors for drug complications, in actual clinical practice. Results of the All-Russian project "PRINCIPLE" (Application of Recommendations on the Use of NSAIDs: Targeted Change of Practice). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2017;55(5):485-92 (In Russ.) [Каратеев А.Е., Лила А.М., Чурюканов М.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта ПРИНЦИП (Применение Рекомендаций по Истользованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). Научно-Практическая Ревматология. 2017;55(5):485-92]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-485-492.
- Bhala N., Emberson J., Merhi A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):559-70. DOI:10.1002/pds.
- Gunter B.R., Butler K.A., Wallace R., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):27-38. DOI:10.1111/jcpt.12484.
- Bally M., Dendukuri N., Rich B., et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909. DOI:10.1136/bmj.j1909.
- Dong Y.H., Chang C.H., Wu L.C., et al. Comparative cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):1045-56. DOI:10.1111/bcp.13537.
- Hariforooosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-7. DOI:10.18433/J3VW2F.
- Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2000;343:1520-8. DOI:10.1056/NEJM200011233432103.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(12):1225-36. DOI:10.1007/s11739-015-1288-3.
- Islam M.M., Poly T.N., Walther B.A., et al. Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients Exposed to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):166-76. DOI:10.1159/000490741.
- Rotunno R., Oppo I., Saetta G., et al. NSAIDs and heart failure: A dangerous relationship. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88(2):950. DOI:10.4081/monaldi.2018.950.

30. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. DOI:10.1136/bmj.i4857.
31. Huang S.P., Wen Y.C., Huang S.T., et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of First Hospitalization for Heart Failure in Patients with No History of Heart Failure: A Population-Based Case-Crossover Study. *Drug Saf*. 2019;42(1):67-75. DOI:10.1007/s40264-018-0720-9.
32. Daniell H.W. Gastroesophageal reflux disease stimulation of NSAID-associated atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):704-5. DOI:10.1001/archinternmed.2011.107.
33. Ricci F., De Caterina R. Relations between FANS, PPI and atrial fibrillation. *Recenti Prog Med*. 2013;104(5):209-13. DOI:10.1701/1291.14278.
34. Linz D., Hohl M., Vollmar J., et al. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardio-gastric interaction. *EP Europace*. 2017;19(1):16-20. DOI:10.1093/europace/euw092.
35. Lanas A., Benito P., Alonso J., et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014;10(2):68-84. DOI:10.1016/j.reuma.2013.10.004.
36. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
37. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) [Кардиоваскулярная Профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
38. Ljungman C., Kahan T., Schiller L., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure control in patients treated for hypertension: results from the Swedish primary care cardiovascular database. *Blood Press*. 2017;26(4):220-8. DOI:10.1080/08037051.2017.1290503.
39. Villa J., Cano A., Franco D., et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria*. 2014;46(9):464-74. DOI:10.1016/j.aprim.2013.11.010.
40. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2510-20. DOI:10.1001/jama.2014.15690.
41. Hennekens C.H., Dalen J.E. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: Current knowledge and future research needs. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(8):360-6. DOI:10.1016/j.tcm.2014.08.006.
42. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093-105. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30002-2.

About the Authors:

Natalia V. Pyrikova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University
Oxana N. Antropova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University
Irina V. Osipova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University

Сведения об авторах:

Пырикова Наталья Викторовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней, Алтайский государственный медицинский университет
Антропова Оксана Николаевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней, Алтайский государственный медицинский университет
Осипова Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, Алтайский государственный медицинский университет